

Composition for oral administration to treat psoriasis

Patent number: DE3834794
Publication date: 1990-04-19
Inventor: SCHIELEIN F (DE)
Applicant: SCHIELEIN F (DE)
Classification:
- **international:** A61K31/19; A61K31/225
- **european:** A61K9/16H6F; A61K9/48H2; A61K9/48H4; A61K31/225
Application number: DE19883834794 19881012
Priority number(s): DE19883834794 19881012

Report a data error here

Abstract of DE3834794

The composition contains one or more fumaric acid compound(s) as active substance(s) as well as, where appropriate, conventional vehicles and/or ancillary substances and is formulated in the form of a presentation which releases the active substance(s) in the stomach and which causes delayed release of the active substance(s) during the residence time in the stomach. The compositions according to the invention cause better absorption of active substance than the previously disclosed compositions releasing the active substances in the intestinal tract and also permit the use of single active substances.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3834794 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 38 34 794.6
㉑ Anmeldetag: 12. 10. 88
㉒ Offenlegungstag: 19. 4. 90

⑤ Int. Cl. 5:
A 61 K 31/225
A 61 K 31/19
// (A 61 K 31/225,
31:19) B 01 J 2/00

DE 3834794 A1

㉓ Anmelder:
Schielein, F., 8500 Nürnberg, DE

㉔ Vertreter:
Deufel, P., Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr. rer. nat.; Schön, A.,
Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Hertel, W., Dipl.-Phys.;
Lewald, D., Dipl.-Ing.; Otto, D., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

㉕ Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Oral zu verabreichendes Mittel zur Behandlung von Psoriasis

Die Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes Mittel zur Behandlung von Psoriasis, das eine oder mehrere Fumarsäureverbindung(en) als Wirkstoff(e) sowie gegebenenfalls übliche Träger- und/oder Hilfsstoffe enthält und in Form einer den (die) Wirkstoff(e) im Magen freisetzenden Darreichungsform formuliert ist, welche eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe während der Verweilzeit im Magen bedingt. Die erfindungsgemäßen Mittel bedingen eine bessere Wirkstoffsresorption als die bisher bekannten, die Wirkstoffe im Darmtrakt freisetzenden Mittel und gestatten auch die Verwendung von Wirkstoffmonosubstanzen.

DE 3834794 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes Mittel zur Behandlung von Psoriasis.

Zur Behandlung von Psoriasis durch oral zu verabreichende Mittel wurden bisher Fumarsäureverbindungen enthaltende Präparate verwendet, welche magensaftresistent konfektioniert sind und die Wirkstoffe erst im Darmtrakt freisetzen, da es sich herausgestellt hat, daß bei einer Freisetzung im Magen durch die Wirkstoffe starke Reizwirkungen ausgeübt werden.

Als Fumarsäureverbindungen wurden bisher Fumarsäuredimethylester in Mischung mit verschiedenen Salzen von Fumarsäuremonoethylester verwendet. Aus bisher noch nicht aufgeklärten Gründen sind Monosubstanzen, deren Einsatz aus zulassungstechnischen Gründen erstrebenswert wäre, schwach wirksam. Ferner läßt der Wirkungsgrad der bisher oral verabreichten Fumarsäureesterkombinationen zu wünschen übrig.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, ein oral zu verabreichendes Mittel zur Behandlung von Psoriasis zu schaffen, das einen besseren Wirkungsgrad als die bisher verabreichten Mittel ohne unerwünschte Nebenwirkungen ermöglicht und darüber hinaus auch die Verabreichung von Monosubstanzen gestattet.

Diese Aufgabe wird durch das Mittel gemäß Patentanspruch 1 gelöst.

Die Erfindung beruht demgemäß auf der überraschenden Feststellung, daß bei einer verzögernden Freisetzung von Fumarsäureverbindungen im Magen eine erheblich bessere Resorption der Wirkstoffe als im Darm ohne nachteilige Wirkungen, wie eine Reizwirkung, erzielt wird, wobei darüber hinaus auch eine Verabreichung von Monosubstanzen zur erfolgreichen Behandlung von Psoriasis möglich ist.

Aufgrund der hohen Resorption der Wirkstoffe, die bei der verzögerten Freisetzung im Magen beobachtet wird, ist es im Gegensatz zu den bekannten oral zu verabreichenden Mitteln zur Behandlung von Psoriasis möglich, geringere Wirkstoffmengen bei vergleichsweise erhöhter Effektivität einzusetzen, wobei die Möglichkeit der Verabreichung von Monosubstanzen aus zulassungstechnischen Gründen von besonderem Vorteil ist.

Vorzugsweise wird erfindungsgemäß die verzögerte Freisetzung des bzw. der Wirkstoffe im Magen dadurch bewirkt, daß der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch unter Verwendung eines Granulierungsmittels bzw. Granulierungsmittelgemisches granuliert worden ist, das im Magensaft zeitlich verzögert löslich ist. Als Granulierungsmittel, die während der Verweilzeit im Magen (etwa 2 Stunden) eine Freisetzung der unter ihrem Einsatz granulierten Wirkstoffe bedingen, können im Handel erhältliche Granulierungsmittel verwendet werden, die dafür bekannt sind, daß sie in dem stark sauren Magensaft zeitlich verzögert aufgelöst werden und daher langsam die unter ihrem Einsatz granulierten Wirkstoffe freisetzen. Beispiele für derartige Granulierungsmittel, die einzeln oder in Kombination verwendet werden können, sind Polymethacrylsäure, die mit Dimethylaminomethanol und Methanol in einem Verhältnis von 1 : 1 verestert worden ist, wobei anstelle von Methanol gegebenenfalls n-Butanol verwendet werden kann (Eudragit E®), Polyacrylsäure-Methacrylsäure, die mit Methanol oder Ethanol oder einem Gemisch davon (insgesamt 90%) und Trimethylaminoethanol (10%) verestert worden ist (Eudragit RL®) oder ein ähnliches Material, das jedoch anstelle von 10% nur mit 5% Trimethylaminoethanol verestert worden ist (Eudragit RS®).

Die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe kann auch in der Weise bewirkt werden, daß ein Teil des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe mit einem im Magensaft leicht löslichen und ein Teil des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe mit einem im Magensaft schwerer löslichen Granulierungsmittel granuliert wird, wobei man ebenso wie im Falle der zuerst genannten Ausführungsform durch eine Auswahl der in bezug auf ihre Löslichkeit bzw. Unlöslichkeit im Magensaft zur Verfügung stehenden Granulierungsmittel die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe im Mageninhalt maßschneidern kann.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform einer galenischen Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe im Magensaft besteht aus einem Gemisch aus einem Wirkstoffgranulat, das unter Einsatz eines im Magensaft unlöslichen Granulierungsmittels granuliert worden ist, mit einer oder mehreren alkalisch reagierenden pharmazeutisch verträglichen Substanz(en). Der Freisetzungsmechanismus beruht in diesem Falle darauf, daß durch eine pH-Wert-Abpufferung in unmittelbarer Nähe der mit dem Magensaft unlöslichen Granulierungsmittel überzogenen Wirkstoffgranulate eine partielle Auflösung der nur bei neutralen bzw. alkalischen pH-Werten auflösbaren Magensaft-unlöslichen Granulierungsmittel und damit eine verzögerte Wirkstofffreisetzung erfolgt.

Als im Magensaft unlösliche Granulierungsmittel kommen alle bekannten in Frage, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Schellack, Galactomannan, Polyacrylate, Polymethacrylate, Zelluloseacetatphthalat, Hydroxyethylzellulose, etc.

Bei dieser Ausführungsform beträgt vorzugsweise das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Granulierungsmittel 50 : 1 bis 1 : 10, während das Gewichtsverhältnis von Granulat zu alkalisch reagierender Substanz sich vorzugsweise zwischen 50 : 1 und 1 : 50 bewegt.

Vorzugsweise bestehen die erfindungsgemäß entweder als Monosubstanz oder als Mischungen eingesetzten Wirkstoffe aus Estern von Fumarsäure mit niederen Alkoholen, insbesondere aus Fumarsäuredimethylester, Fumarsäuremonoethylester oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, wobei sich als Monosubstanzen der Fumarsäuremonoethylester, insbesondere das Kalziumsalz, als besonders wirksam erwiesen hat. Als Salze kommen neben den Kalziumsalzen auch noch Magnesium-, Eisen-, Kalium-, Zink- oder Mangansalze in Frage, wobei jedoch generell alle pharmazeutisch verträglichen Salze eingesetzt werden können.

Als pharmazeutisch verträgliche alkalisch reagierende Verbindungen, die in Mischung mit unter Einsatz von Magensaft unlöslichen Granulierungsmitteln granulierten Wirkstoffen eingesetzt werden, kommen alle pharmazeutisch verträgliche alkalisch reagierende Substanzen in Frage, insbesondere anorganische Oxide, Hydroxide oder Salze, wobei als besonders bevorzugte alkalische reagierende Substanzen Magnesiumcarbonat, Natriumcarbonat, Zinkoxid, Aluminiumoxidhydrate oder basische Wismutsalze erwähnt seien.

Die Verarbeitung der in den erfindungsgemäßen Mitteln eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen

nen zu Granulaten unter Einsatz der angegebenen Granulierungsmittel erfolgt nach üblichen Methoden.

Eine bevorzugte Verabreichungsform des erfindungsgemäßen Mittels besteht aus einer im Magensaft leicht löslichen Kapsel, in welcher die vorstehend beschriebenen Granulate, Granulatmischungen bzw. Mischungen der Granulate mit den alkalisch wirkenden Substanzen enthalten sind. Als derartige im Magensaft leicht lösliche Kapseln kommen beispielsweise Hartgelatine-kapseln in Frage. Neben Kapseln können die erfindungsgemäßen Mittel auch in Form von Tabletten, Dragees oder Emulsionen konfektioniert sein und übliche Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten, wie Magnesiumstearat, Zellosederivate, Lactose, Kalziumphosphate, Sorbit, Polyethylenglykole oder Polyvinylpyrrolidon.

Bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Mittel beträgt die tägliche Dosis der Wirkstoffe, bezogen auf Fumarsäure, vorzugsweise 45 mg bis 1000 mg und insbesondere 345 mg bis 690 mg.

Beispiel 1

Die folgende Mischung wurde mit Hydroxypropylmethylzellulosephthalat als Magensaft-unlösliches Granulierungsmittel in einer Menge von 100 g in üblicher Weise granuliert:

Fumarsäuredimethylester	272 g
Fumarsäuremonoethylester-Kalziumsalz	606 g
Fumarsäuremonoethylester-Magnesiumsalz	45 g
Fumarsäuremonoethylester-Zinksalz	27 g

Das erhaltene Granulat wurde mit 156 g leicht basischem Magnesiumcarbonat und 45,5 g Zinkoxid vermischt und zu der Mischung wurden 1092 g Mannit und 6,5 g Aerosil zugemischt. Die fertige Mischung wurde in 10 000 Hartgelatine-kapseln als Verabreichungsform abgefüllt.

Beispiel 2

Das Beispiel 1 wurde wiederholt, wobei folgende Wirkstoffkombination mit 200 g des Granulierungsmittels granuliert wurde: eingesetzt wird:

Fumarsäuredimethylester	106 g
Fumarsäuremonoethylester-Kalziumsalz	769 g
Fumarsäuremonoethylester-Magnesiumsalz	44 g
Fumarsäuremonoethylester-Zinksalz	27 g

Das erhaltene Granulat wurde mit 108 g Magnesiumcarbonat und 31,5 g Zinkoxid vermischt, worauf dieser Mischung 756 g Mannit und 4,5 g Aerosil zugemischt wurden.

Die dabei erhaltene Mischung wurde wie in Beispiel 1 in 10 000 Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel 3

Das Beispiel 1 wurde wiederholt, wobei 2050 g Fumarsäuremonoethylester-Kalziumsalz als Monosubstanz mit 396 g Granulierungsmittel granuliert wurden.

Das erhaltene Granulat wurde wie in Beispiel 2 beschrieben weiterverarbeitet.

Patentansprüche

1. Oral zu verabreichendes Mittel zur Behandlung von Psoriasis, das eine oder mehrere Fumarsäureverbindung(en) als Wirkstoff(e) sowie gegebenenfalls übliche Träger- und/oder Hilfsstoffe enthält, in Form einer den (die) Wirkstoff(e) im Magen freisetzenden Darreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verabreichungsform eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe während der Verweilzeit im Magen bedingt.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe unter Verwendung eines Granulierungsmittels bzw. Granulierungsmittelgemisches granuliert worden ist (sind), das im Magensaft zeitlich verzögert löslich ist.

3. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Teil des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe mit einem im Magensaft leicht löslichen und ein Teil desselben bzw. derselben mit einem im Magensaft schwerer löslichen Granulierungsmittel granuliert worden ist.

4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe unter Einsatz eines im Magensaft unlöslichen Granulierungsmittels granuliert worden ist (sind) und in Mischung mit einer oder mehreren alkalisch reagierenden pharmazeutisch verträglichen Substanz(en) vorliegt (vorliegen).

5. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Granulierungsmittel 50 : 1 bis 1 : 10 beträgt.

6. Mittel nach den Ansprüchen 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Granulat : alkalisch reagierende Substanz 50 : 1 bis 1 : 50 beträgt.

7. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus Estern von Fumarsäure-

re mit niederen Alkoholen besteht.

8. Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus Fumarsäuredimethylester, Fumarsäuremonoethylester oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon besteht.

9. Mittel nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Monosubstanz aus Fumarsäuremonoethylester, insbesondere dem Kalziumsalz, besteht.

10. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch verträglichen alkalisch reagierenden Substanzen aus anorganischen Oxiden, Hydroxiden oder Salzen bestehen.

11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die alkalisch reagierenden Substanzen aus Magnesiumcarbonat, Natriumcarbonat, Zinkoxid, Aluminiumoxidhydraten oder basischen Wismutsalzen bestehen.

12. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichungsform aus einer im Magensaft leicht löslichen Kapsel besteht, in welcher der Wirkstoff in Form eines Granulats gemäß den Ansprüchen 2 bis 3 bzw. einer Mischung gemäß Anspruch 4 vorliegt.